

## 第5期 第6回創発セミナー

### 生命の不思議な能力に迫る

大隅基礎科学創成財団 理事  
大谷清

大隅基礎科学創成財団は2022年4月23日(土)午後3時からZoom ウェビナー形式で創発セミナー「生命の不思議な能力に迫る」を開きました。大隅良典理事長の挨拶の後、基礎生物学研究所の阿形清和所長による「再生現象を細胞レベルで科学する」と、奈良先端科学技術大学院大学の池内桃子特任准教授による「植物の驚異的な再生能力の謎を解く」の講演があり、飯田秀利財団理事の司会のもと、全国から参加した約130人の視聴者との間で活発な質疑応答が交わされ、午後5時に閉会しました。以下、その要旨を報告します。

### 再生現象を細胞レベルで科学する

基礎生物学研究所 所長  
阿形清和

我々は普通、生き物を個体レベルで見るが、細胞レベルで見ると、ヒトは36兆個の細胞からできていて、その「細胞の社会」として個体が存在する。発生とは1個の受精卵が細胞の社会を作り上げていく過程で、再生とは失われた細胞を細胞の働きで元通りにする過程のことだ。我々の関心は多細胞生物の再生で、どの部分が失われたかをどうやって認識し、直していくかを細胞レベルで解明することにある。



多細胞生物の発生で鍵を握るのが幹細胞だ。受精卵が個体になる過程で幹細胞は未分化のまま増殖しながら適材適所に細胞を作り上げていく。この幹細胞をキーワードに、主役をプラナリアにして再生の過程を調べてみる。

プラナリアがヒトと違うのは、ヒトの幹細胞は分化能が狭められているが、プラナリアではネオブラストと呼ばれる成体多能性幹細胞が20%も残っていて、たとえば体を6個に切ると全てに再生芽ができて頭、首、咽頭、尻尾などに再生し、元のプラナリアの成体6個になることだ。つまりプラナリアの成体多能性幹細胞は子孫を残すための細胞システムといえる。

ではプラナリアは成体多能性幹細胞をどのように制御して、身体の必要などところに必要な器官を作れるのか。従来、日本の教科書ではプラナリアの再生とは未分化細胞が再生芽に集まり、失った部分を作っていく「付加再生」として記述されているが、米国では1900年前後にノーベル賞学者のトーマス・ハント・モーガンが主張して以来、「再編再生」とされている。再生芽を作らず、領域を再編して再生するという考え方だ。

どちらが正しいか、我々は遺伝子マーカーで細胞を染めて細胞レベルで再生過程を追跡してみた。すると頭と尻尾を切り落とすと残った首や咽頭などの胴体部分から再生芽ができる。しかし切り落とされた頭と尻尾の断片では再生芽ではなく古い断片のなかに咽頭があった。つまり胴体部分は再生芽による付加再生だが、頭や尾部は再生芽からではなく再編再生的だった。

体の場所によって再生方式が違うのだろうか。いや私はプラナリアの幹細胞には体の領域性を作る遺伝子システムによって座標軸と「番地」がつけられていて、まず座標上の先っぽを作り(ディスタリゼーション)、次に先端と根もとの距離を測って途中を作る(インターカーレーション)

と考えた。実際、プラナリアの前後軸をずらして移植してインターカレーションができるか確かめたところ、確かに途中が形成され、身体の領域が再編成されていた。プラナリアの再生に付加と再編という2つの方式があるのではなく、「先端化と途中」という同じ原理で再生している、というのが我々の結論だ。

1970年代に、体には「番地」がつけられていて異なる番地の接合は居心地が悪い、という説が風靡したことがある。プラナリアにも体のどこに頭や咽頭などを作るのかという位置情報を制御する遺伝子がある。再生芽の機能は失った部分を再生することではなく、インターカレーションを引き起こすためのセンターとして機能していて、だからこそどの断片からも1匹の個体を再生することができる。

我々はプラナリアの座標を作る仕組みと細胞の位置情報の解読に成功し、2013年にNature誌に報告、論文掲載された。多細胞生物の「細胞の社会」には座標軸があって、それぞれの細胞は各々の「位置情報」を持ち、自分の位置を知っている。これが次の世代への我々のメッセージだ。

ヒトの受精卵は自律的に座標軸を作り、あらゆるものに分化するための位置情報を持っている。一方、現在、再生医療の臨床研究が進められているES（胚性幹細胞）やiPS（人工多能性幹細胞）などの万能細胞は自分では座標軸を作れず、iPS細胞は移植後にガン化するという問題もはらんでいる。しかし受精卵が座標軸を作っているタイミングにES細胞やiPS細胞を入れると正常発生に参加することはできる。

我々はプラナリアの切断された断片が他の細胞と関連しながらどのようにして自分に必要な細胞を作り出せるのかを研究してきた。周りの細胞と相互作用しながら位置情報を形成するメカニズムを遺伝子レベルで知ることができた。この知見をヒトの万能細胞の制御に生かすことができれば再生医療を前進させることもできるだろう。

#### 注（編集者）

- ・トーマス・ハント・モーガン：Thomas Hunt Morgan（1866–1945年）。ショウジョウバエを用いて染色体が遺伝子の担体であるとする染色体説を実証し、1933年にノーベル生理学・医学賞受賞。ショウジョウバエの前にはプラナリアの再生研究をしていた。
- ・付加再生：epimorphosis 損傷部分に素材物質が集まったり組織が増殖、分化したりして脱落部が修復される再生
- ・再編再生：残存部などの再編成による形態調節的な再生
- ・インターカレーション：intercalation 領域の再編成。本来の意味は層状構造をもつ物質の隙間に他の物質が挿入されること
- ・ディスタリゼーション：distalization 遠位化 遠心移動
- ・ES細胞：Embryonic Stem Cell ヒトやマウスの初期胚から将来胎児となる細胞集団（内部細胞塊）の細胞を取り出し、あらゆる細胞に分化出来る能力（多能性）を持ったまま実験室で培養し続けられるようにしたもの
- ・iPS細胞：induced Pluripotent Stem Cell 人工多能性幹細胞。胚性線維芽細胞に4つの因子を導入することでES細胞のように分化多能性を持たせた細胞のこと

## 植物の驚異的な再生能力の謎を解く

奈良先端科学技術大学院大学特任准教授

池内桃子

植物は再生能力が高く、たとえば葉っぱを傷つけると傷口を塞ぐためにそこにカルスという細胞の塊が形成され、その中から組織を再生していく。植物の特徴は組織片から新たな器官を生み出す新生能力と、傷周辺の器官の修復能力とを兼ね備えていることで、ともにカルスが重要な働きをしている。

植物の器官の修復能力は紀元前 5 世紀ごろから知られていて、傷ついた組織を修復して器官を繋ぎ合わせる「接ぎ木」として農業に応用されてきた。その植物の再生能力を引き出す組織培養系の研究はすでに 1950 年代から確立され、農業に応用されてきた。

私は植物の器官再生が発生生物学上の重要な問題を問うための優れたモデル系になると考えて、基礎科学の立場から再生能力と、再生を制限する仕組みを研究してきた。私の関心は無秩序な細胞の塊からどうやって秩序を生み出すのか、多様性を持つカルスからどうやって個々の細胞の運命が決まるのか、再生能力及び再生を制限する仕組みは何か、種によってなぜ再生能力が違うのか、どうやって切断された器官をつなぐのか、などだ。

また作物種によっては、たとえばイネ科のように再生しづらいものもあり、再生能力を向上させる技術革新が社会的にも強く求められている。

組織培養や育種技術の開発には遺伝子工学の応用が必須で、その中心はゲノム編集と遺伝子組み換えだ。ゲノム編集は本来、その生物が持つゲノムの塩基配列を改変することで、遺伝子組み換えとは本来、その生物が持っていない外来遺伝子を導入すること。ゲノム編集による初の作物としては高 GABA トマトがあり、毒のたまらないじゃがいもが開発されている。

しかし遺伝子工学的なアプローチではそもそも再生能力のない作物には意味がない。再生能力を向上させるには再生を制御する遺伝子を強く働かせることが必要だ。そこで注目されているのがウッシュェル (Wuschel, WUS) という遺伝子だ。WUS はモデル植物のシロイヌナズナで幹細胞の維持に必要な遺伝子として発見されて以来、植物再生の鍵とされてきた。WUS はシュートの再生に必須な遺伝子群で、基礎研究が培養技術に結びついた例としても知られている。

ところがこの遺伝子群は苔やシダ類には存在しない。陸上の様々な植物種に共通して進化的に保存されている遺伝子は WOX13 (Wuschel related homebox 13) だ。我々はこの WOX13 が植物の組織治癒と接ぎ木における器官再接着に必要な遺伝子群であることを発見した。

植物は器官が切断されると細胞塊であるカルスを形成して速やかに傷口を塞ぎ、器官を繋ぎ合わせるができる。しかし植物が切断刺激を受けてからどのように細胞分裂し、伸長を活性化して器官を再び接着させているのかは明らかにならなかった。

そこで我々は器官の切断後に発現が誘導される遺伝子を解析した結果、切断後 1 時間以内に速やかに発現が誘導される WOX13 に注目した。苔植物で葉を切断した際に細胞がリプログラミングして幹細胞を形成する現象に WOX13 が重要な機能を果たすことは知られていたが、種子植物の器官再生において果たす役割は長い間不明だった。

そこで WOX13 の機能が欠損している突然変異体でカルスの形成を調べたところ、器官の傷口に形成されるカルスが著しく小型化していた。カルスを形成する細胞の数が減少するだけでなく、特に大きな細胞が消失していることを定量的に示すことができた。つまり切断刺激に応答して発現する WOX13 が、細胞のリプログラミングと細胞壁の再編成を制御することで、カルス形成を



促し器官再接着を司っていることが明らかになった。

WOX13 の発現を人為的に制御できるようになれば、接ぎ木が成功しづらい植物種においても接ぎ木ができるようになり、農業分野への応用が期待される。

注（編集者）

- ・カルス：callus 分化していない状態の植物細胞の塊
- ・ゲノム編集：genome editing 1990年代にDNAを特定の位置で切断できるタンパク質である制限酵素が開発されて発展した遺伝子の編集改変技術
- ・遺伝子組み換え：genetic recombination 遺伝子に直接働きかけて遺伝情報を変化させる技術。目的とする性質を持った作物を短期間で効率よく生み出せる反面、人体や環境に影響を与える可能性も指摘されている。狭義の意味での遺伝子工学 genetic engineering をさす
- ・リプログラミング：細胞の運命転換、初期化